

2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺类化合物的简便制备方法

朱兰平 赵 帅 仓志鹏 周安迪 陈 新*

(常州大学制药与生命科学学院 常州 213164)

摘要 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺是合成 β_2 肾上腺素受体激动剂类药物的重要中间体。以取代氯化苄为原料, 通过与异丁腈发生烷基化反应, 所得产物经过水解, Curtius 重排和钯碳催化氢化反应, 合成了一系列 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺。此方法操作简便安全, 原料经济易得, 产率较高, 可以适用于制备多种类型的 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺类化合物。

关键词 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺; β_2 肾上腺素受体激动剂; Curtius 重排; 合成

An Efficient Method for the Synthesis of 2-Methyl-1-substituted-phenyl-2-propylamines

Zhu, Lanping Zhao, Shuai Cang, Zhipeng Zhou, Andi Chen, Xin*

(School of Pharmaceutical Engineering & Life Science, Changzhou University, Changzhou 213164)

Abstract 2-Methyl-1-substituted-phenyl-2-propylamines are key intermediates for synthesizing the β_2 adrenoceptor agonists. A series of 2-methyl-1-substituted-phenyl-2-propylamines have been synthesized starting from substituted benzyl chlorides. Isobutyronitrile was alkylated with benzyl chloride, and the resulting 2-methyl-1-aryl-2-butylcynide was hydrolyzed to give the corresponding acid. Curtius rearrangement of the acid and catalytic hydrogenation of the resulting Cbz-protected amine afforded the title compound. The method is simple and safe to operate, the raw materials are readily available and the overall yields are satisfactory. This method is suitable for the synthesis of 2-methyl-2-(2-methylphenyl)-phenyl-2-propylamine and various kinds of derivatives.

Keywords 2-methyl-1-substituted-phenyl-2-propylamine; β_2 adrenoceptor agonist; Curtius rearrangement; synthesis

含有 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺的结构单元存在于许多生物活性分子中, 例如, 用于治疗抑郁症的胃饥饿素受体拮抗剂 ghrelin receptor antagonists^[1]、用于治疗胃肠道和心血管疾病的钙感受器抑制剂 CaSR antago-

nists^[2]、用于治疗肥胖症的 β_3 肾上腺素受体激动剂 LY377604^[3,4] 以及长效 β_2 肾上腺素受体激动剂 BI167107(图 1)^[5-7]。

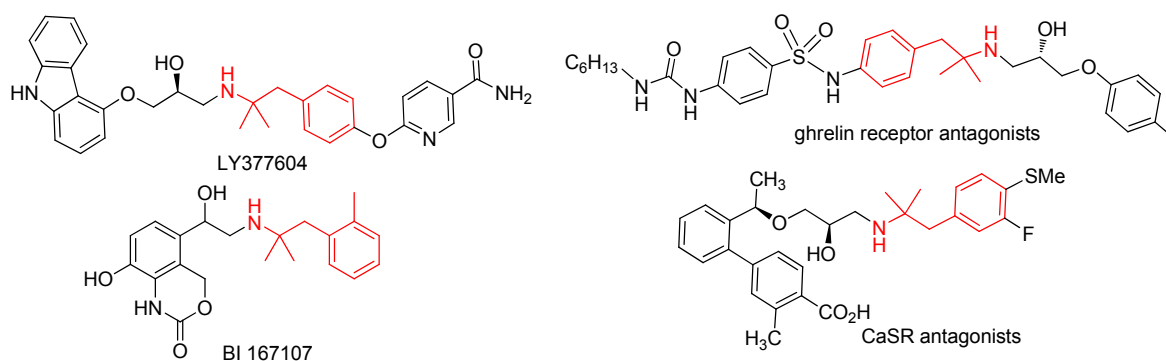


图 1 含 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺结构单元的生物活性化合物

Figure 1 Several biological active compounds which contain 2-methyl-1-substituted-phenyl-2-propylamine subunits

* Corresponding author. E-mail: xinchen@cczu.edu.cn

Received January 21, 2018; revised March 7, 2018; published online April 4, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272029).

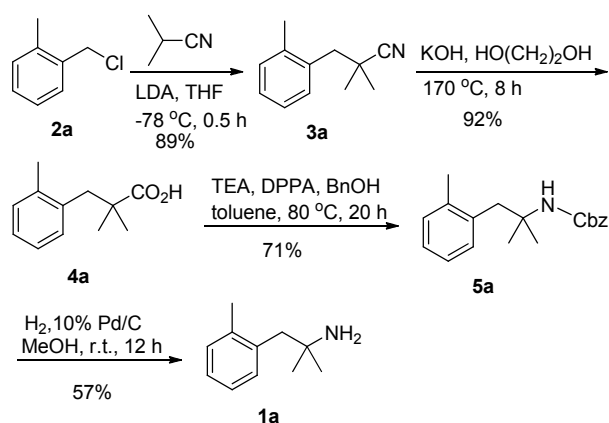
国家自然科学基金(No. 21272029)资助项目。

2009年, Hoenke等^[6,7]利用2-甲基苯丙烯同氰化钠进行Ritter反应^[8-10]合成了2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺类化合物。但是, 氰化钠是剧毒品, 尤其是在酸性条件下, 所生成的氢氰酸是致命的。他们也尝试了芳基乙酸酯与甲基格氏试剂反应, 所生成的2-甲基-1-取代苯基-2-丙醇同乙腈在浓硫酸条件下进行Ritter反应。不过, Ritter反应的产率不高, 浓硫酸腐蚀性比较大。另外, 有些芳基乙酸酯, 例如2-甲基苯基乙酸酯, 价格昂贵, 市场上不易购买。

2013年, 王江波等^[11]以2-甲基苯甲醛为原料, 经过Wittig反应、Ritter反应和高温水解反应, 以16%的总产率合成了2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丙胺。其中, Ritter反应的产率只有30%。

2015年, Ling等^[12]以碘代烷为原料, 在二异丙基氨基锂(LDA)作用下与异丁酸乙酯发生烷基化反应, 接着, 经过水解成酸, Curtius重排以及酸处理, 合成了2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丙胺及其它含有2-甲基-2-丙胺单元的化合物。该方法比较直接, 不过, 碘代烷不是很稳定, 而且很多碘代烷市场上没有销售。

上述文献合成方法存在所用试剂有毒、环境不友好、原料价格昂贵且不易购买以及产率不高等诸多局限性。鉴于2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺类化合物是许多药物中间体的重要组成部分, 因此, 寻找一条经济实用的路线来合成该类化合物具有现实意义。为了克服上述缺陷, 我们以廉价易得的2-甲基氯化苄为原料, 来合成2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丙胺(**1a**) (Scheme 1)。



图式 1 2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丙胺(**1a**)的合成路线

Scheme 1 Synthesis of 2-methyl-1-(2-methyl phenyl)-2-propylamine (**1a**)

1 结果与讨论

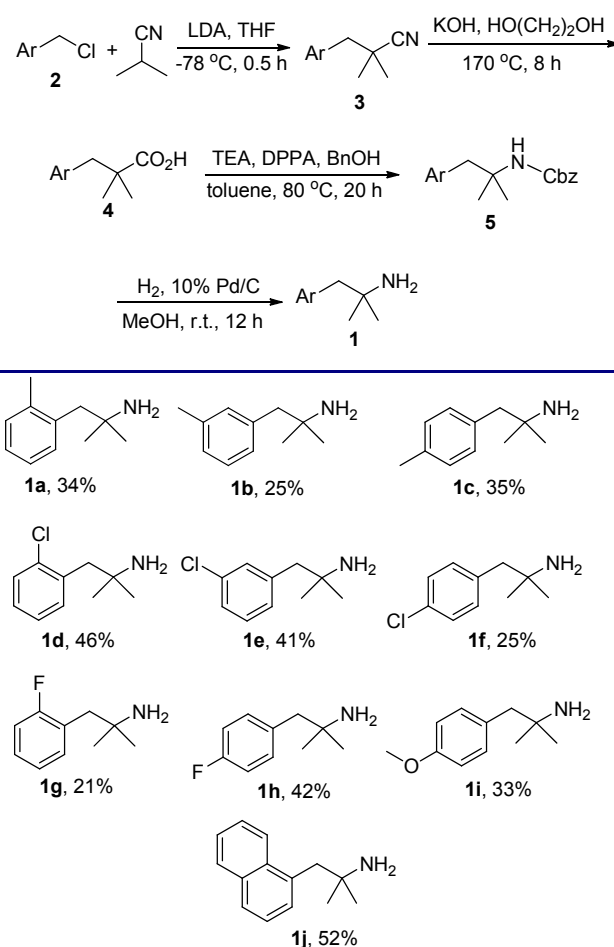
首先, 在LDA存在下, 2-甲基氯化苄和异丁腈在-78 °C下反应^[13], 得到2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丁腈(**3a**), 产率为89%; 接着, 在氢氧化钾作用下加热水解8

h, 生成2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丁酸(**4a**), 产率高达92%。接下来, 羧酸**4a**在叠氮磷酸二苯酯(DPPA)、三乙胺以及苄醇的作用下发生Curtius重排^[14-17], 最终以71%的产率得到了化合物**5a**。值得一提的是, 我们分离得到了Curtius重排中间体2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丙基-异氰酸酯, 其结构经¹H NMR, ¹³C NMR和HRMS确认^[18]。最后一步, 使用钯碳催化加氢^[19]脱去化合物**5**的Cbz保护基, 生成目标产物2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丙胺(**1a**), 产率为57%。

在顺利合成化合物**1a**的基础上, 我们对该路线的普适性进行了探索(表1)。选择苯环上为给电子基团(例如甲基和甲氧基)及吸电子基团(例如氟原子和氯原子)的苄氯进行反应。研究结果表明, 该合成路线可以得到多种2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺类化合物**1b~1i**, 总产率21%~46%。当取代苯环变为位阻较大的萘环时, 也能以较好的总产率(52%)得到2-甲基-1-萘基-2-丙胺(**1j**)。

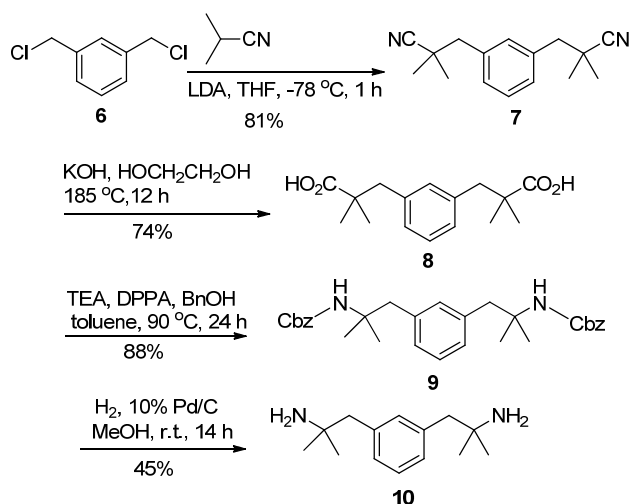
表 1 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺类化合物**1**的合成

Table 1 Synthesis of 2-methyl-1-substituted-phenyl-2-propylamines **1**



^a Overall yield for the 4 steps of reaction from the corresponding benzyl chlorides and 1-(chloromethyl)-naphthalene, respectively.

该路线同样适用于合成二取代的 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺类化合物(Scheme 2)。间二苯氯 **6** 在碱作用下, 和异丁腈发生烷基化反应生成化合物 **7**, 产率为 81%; 接着以乙二醇作溶剂, 在氢氧化钾的作用下水解, 生成羧酸 **8**, 产率为 74%; 随之发生 Curtius 重排, 以 88% 产率得到化合物 **9**。最后, **9** 经过钯碳催化氢化, 生成目标产物 **10**, 产率为 45%。



图式 2 1,1'-(1,3-亚苯基)双(2-甲基丙-2-胺)的合成路线
Scheme 2 Synthetic route for 1,1'-(1,3-phenylene)-bis(2-methyl-propan-2-amine)

2 结论

发展了一条简便路线用于合成 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺类化合物, 以廉价易得的氯化苄为原料, 经过四步反应, 以较好的产率得到了 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺衍生物 **1a~1i** 和 2-甲基-1-萘基-2-丙胺(**1j**), 还有双取代衍生物 1,1'-(1,3-亚苯基)-双(2-甲基丙-2-胺)(**10**)。该合成方法操作简单, 原料廉价易得, 避免了使用有毒试剂, 可以很方便地用于合成含有此结构单元且具有重要生物活性的新颖化合物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

数显加热磁力搅拌器, 型号为 IKA C-MAG HS 7; NMR 用 Bruker (300 MHz 和 400 MHz) 型核磁共振仪测定(CDCl₃, DMSO-*d*₆ 作溶剂, TMS 为内标); HRMS 用 Thermo Orbitrap Elite 测定; 熔点用 SGW X-4B 显微熔点仪测定。柱层析用 160~200 目硅胶购自青岛海洋化工厂, 薄层色谱(TLC)分析使用 HSGF-254 薄层色谱板(烟台江友硅胶开发有限公司)。试剂和溶剂均为分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 2-甲基-1-取代苯基-2-丁腈(**3**)的合成

在氮气保护下, 取二异丙胺(3.97 g, 39.2 mmol, 1.1 equiv.)溶于四氢呋喃(25 mL)中, 降温至 -78 °C, 滴加正丁基锂(15.75 mL, 39.4 mmol, 1.1 equiv.), 搅拌 30 min 后, 在此温度下, 将异丁腈(2.75 g, 39.8 mmol, 1.1 equiv.)逐滴滴加到反应液中, 搅拌 1 h, 再加入取代芳基甲基氯(35.4 mmol)搅拌 30 min 后移至室温。向反应液中加入稀盐酸(20 mL)淬灭反应, 所得混合物用乙酸乙酯(80 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相依次用水(30 mL×2)和饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。粗产物经过柱层析纯化[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=20:1]得化合物 **3**。

2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丁腈(**3a**): 产率 89%, 无色透明液体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.30~7.16 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.40 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 137.56, 134.74, 131.58, 131.33, 127.89, 126.42, 125.57, 42.92, 34.43, 27.38, 20.79; HRMS (ESI, positive) calcd for C₁₂H₁₅NNa [M+Na]⁺ 196.1097, found 196.1094。

2-甲基-1-(3-甲基苯基)-2-丁腈(**3b**): 产率 84%, 白色固体。m.p. 40~42 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.25~7.20 (m, 1H), 7.11~7.05 (m, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 136.92, 134.56, 129.93, 127.20, 127.02, 126.23, 123.80, 45.54, 32.42, 25.50, 20.38; HRMS (ESI, positive) calcd for C₁₂H₁₅NNa [M+Na]⁺ 196.1097, found 196.1102。

2-甲基-1-(4-甲基苯基)-2-丁腈(**3c**): 产率 91%, 无色透明液体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.15 (s, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.33 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 137.50, 133.16, 130.64, 129.61, 125.42, 46.83, 34.11, 27.01, 21.62; HRMS (ESI, positive) calcd for C₁₂H₁₅NNa [M+Na]⁺ 196.1097, found 196.1093。

2-甲基-1-(2-氯苯基)-2-丁腈(**3d**): 产率 87%, 白色晶体。m.p. 32~33 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.50~7.46 (m, 1H), 7.41~7.40 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.30~7.20 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.61 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 135.03, 133.87, 132.18, 129.87, 128.86, 127.04, 124.78, 42.16, 34.30, 26.58; HRMS (ESI, positive) calcd for C₁₁H₁₂ClNNa [M+Na]⁺ 216.0550, found 216.0555。

2-甲基-1-(3-氯苯基)-2-丁腈的合成(**3e**): 产率 96%, 白色晶体。m.p. 43~44 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.35~7.25 (m, 4H), 2.85 (s, 2H), 1.43 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 137.58, 134.13, 130.18,

129.67, 128.32, 127.58, 124.31, 46.14, 33.34, 26.45; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{11}H_{12}ClNa [M+Na]^+$ 216.0550, found 216.0556.

2-甲基-1-(4-氯苯基)-2-丁腈(**3f**): 产率 74%, 白色晶体. m.p. 43~44 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.26~7.23 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 1.20 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 134.23, 133.47, 131.58, 128.67, 124.53, 46.03, 33.57, 26.52; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{11}H_{12}ClNa [M+Na]^+$ 216.0550, found 216.0564.

2-甲基-1-(2-氯苯基)-2-丁腈(**3g**): 产率 76%, 无色透明液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38~7.35 (m, 1H), 7.28~7.25 (m, 1H), 7.15~7.04 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.38 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.62, 132.92, 129.88, 129.85, 125.11, 124.74, 116.05, 39.40, 34.28, 26.86; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{11}H_{12}FNa [M+Na]^+$ 200.0846, found 200.0851.

得到 2-甲基-1-(4-氟苯基)-2-丁腈(**3h**): 产率 97%, 无色透明液体. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.26~7.21 (m, 2H), 7.05~7.00 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.79, 160.54, 131.68, 131.57, 124.49, 115.36, 115.07, 45.75, 33.52, 33.50, 26.33; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{11}H_{12}FNa [M+Na]^+$ 200.0846, found 200.0863.

2-甲基-1-(4-甲氧基苯基)-2-丁腈(**3i**): 产率 87%, 白色固体. m.p. 46~48 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.20~7.17 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 6.88~6.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 1.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.82, 131.15, 127.71, 124.82, 113.69, 55.17, 45.78, 33.62, 26.31; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{12}H_{15}NONa [M+Na]^+$ 212.1046, found 212.1051.

得到 2-甲基-1-萘基-2-丁腈(**3j**): 产率 97%, 白色固体. m.p. 33~35 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.85~7.78 (m, 1H), 7.54~7.50 (m, 2H), 7.49~7.43 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 1.39 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 134.52, 133.22, 132.63, 129.63, 129.53, 128.77, 126.59, 126.24, 125.90, 125.69, 124.64, 42.09, 34.97, 27.69; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{15}H_{15}NNa [M+Na]^+$ 232.1097, found 232.1099.

3.2.2 2-甲基-1-取代苯基-2-丁酸(**4**)的合成

取化合物 **3** (23.7 mmol) 加到 50 mL 单口烧瓶中, 再加入 KOH (4.0 g, 71.5 mmol, 3 equiv.) 和乙二醇 (30 mL), 然后, 在 170 °C 下加热回流 8 h, TLC 检测反应完成. 冷却至室温, 向反应液中加入 10% 盐酸溶液调节 pH=1. 所得混合物用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相,

有机相依次用水 (20 mL×2) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥. 粗产物经过柱层析纯化 [V (二氯甲烷): V (甲醇)=200:1], 得化合物 **4**.

2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丁酸(**4a**): 产率 93%, 白色固体. m.p. 42~44 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.17~7.12 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (d, $J=9.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.79, 137.09, 135.96, 130.64, 130.50, 126.54, 125.54, 43.96, 41.96, 24.64, 20.25; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{12}H_{15}O_2 [M-H]^-$ 191.1080, found 191.1078.

2-甲基-1-(3-甲基苯基)-2-丁酸(**4b**): 产率 60%, 白色固体. m.p. 32~33 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.23~6.95 (m, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.83, 138.09, 138.02, 131.65, 128.50, 127.86, 46.39, 43.98, 25.24, 21.99; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{12}H_{15}O_2 [M-H]^-$ 191.1078, found 191.1079.

2-甲基-1-(4-甲基苯基)-2-丁酸(**4c**): 产率 87%, 白色固体. m.p. 46~48 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.14~7.04 (m, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.20 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.98, 136.58, 135.00, 130.69, 129.32, 46.07, 44.02, 25.20, 21.61; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{12}H_{15}O_2 [M-H]^-$ 191.1078, found 191.1080.

2-甲基-1-(2-氯苯基)-2-丁酸(**4d**): 产率 94%, 淡黄色固体. m.p. 54~55 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38~7.36 (m, 1H), 7.27~7.24 (m, 1H), 7.20~7.15 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 1.25 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.61, 135.78, 135.35, 131.95, 129.84, 128.11, 126.63, 44.15, 41.58, 24.70; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{11}H_{13}ClO_2 [M+Cl]^-$ 247.0298, 249.0269; found 247.0300, 249.0268.

2-甲基-1-(3-氯苯基)-2-丁酸(**4e**): 产率 86%, 白色固体. m.p. 52~53 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.21~7.02 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 1.21 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 183.98, 139.54, 133.82, 130.25, 129.29, 128.38, 126.79, 45.36, 43.37, 24.65; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{11}H_{12}ClO_2 [M-H]^-$ 211.0531, 213.0502; found 211.0531, 213.0503.

2-甲基-1-(4-氯苯基)-2-丁酸(**4f**): 产率 73%, 白色固体. m.p. 79~81 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.20~7.17 (m, 2H), 7.05~7.02 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.16, 136.09, 132.64, 131.92, 131.40, 128.65, 128.04, 45.24, 43.55, 24.74; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{11}H_{12}ClO_2$

$[M-H]^-$ 211.0531, 213.0502; found 211.0536, 213.0506.

2-甲基-1-(2-氟苯基)-2-丁酸(**4g**): 产率 88%, 黄褐色固体. m.p. 26~27 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.24~7.18 (m, 2H), 7.08~7.00 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 1.22 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.70, 163.48, 133.06, 129.15, 125.41, 124.44, 116.06, 44.19, 38.84, 25.12; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{11}H_{12}FO_2$ $[M-H]^-$ 195.0827, found 195.0832.

2-甲基-1-(4-氟苯基)-2-丁酸(**4h**): 产率 83%, 淡褐色固体. m.p. 33~35 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.14~7.10 (m, 2H), 6.97~6.93 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.19 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.61, 163.16, 160.73, 133.34, 133.31, 131.78, 131.70, 115.11, 114.90, 45.13, 43.61, 24.74; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{11}H_{13}FCO_2$ $[M+Cl]^-$ 231.0594, found 231.0597.

2-甲基-1-(4-甲氧基苯基)-2-丁酸(**4i**): 产率 70%, 白色固体. m.p. 54~56 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.10~7.07 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 6.83~6.80 (d, $J=11.6$, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 1.19 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.63, 158.41, 131.31, 129.72, 113.56, 55.30, 45.16, 43.66, 24.71; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{12}H_{15}O_3$ $[M-H]^-$ 207.1027, found 207.1026.

2-甲基-1-萘基-2-丁酸(**4j**): 产率 93%, 白色固体. m.p. 95~96 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50~7.34 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 1.24 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.58, 134.00, 133.91, 133.13, 128.79, 128.49, 127.46, 125.68, 125.38, 125.16, 124.50, 44.13, 40.77, 25.10; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{15}H_{15}O_2$ $[M-H]^-$ 227.1078, found 227.1075.

3.2.3 2-甲基-1-取代苯基-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5**)的合成

氮气保护下, 取化合物 **4** (5.2 mmol), 三乙胺(0.58 g, 5.7 mmol, 1.1 equiv.)和无水甲苯(40 mL), 加到 100 mL 三口烧瓶中, 然后滴加叠氮磷酸二苄酯(1.5 g, 5.5 mmol, 1.05 equiv.), 在室温下搅拌 1 h 后, 将温度升至 85 °C, 加热回流 2 h. 再向三口烧瓶中加入 BnOH (1.1 g, 10.4 mmol, 2.0 equiv.), 继续搅拌回流 20 h, TLC 检测反应完成. 冷却至室温后, 减压蒸去溶剂, 剩余物溶于乙酸乙酯(80 mL), 分别用 5% HCl 溶液、水、饱和碳酸氢钠溶液以及饱和食盐水洗涤两次. 干燥浓缩, 粗产物经过柱层析纯化(V (石油醚): V (乙酸乙酯)=20:1)得化合物 **5**.

2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丙基-氨基甲酸苄基酯

(**5a**): 产率 71%, 无色油状液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38~6.99 (m, 9H), 5.09 (s, 2H), 3.03 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J=10.9$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=10.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 137.17, 136.17, 131.42, 130.45, 128.50, 128.16, 128.05, 126.37, 125.41, 65.90, 54.30, 27.36, 20.25; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{19}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$ 320.1621, found 320.1618.

2-甲基-1-(3-甲基苯基)-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5b**): 产率 78%, 无色油状液体. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37~7.32 (m, 5H), 7.14~6.85 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 155.34, 138.24, 138.02, 137.42, 131.87, 129.08, 128.73, 128.61, 128.41, 128.12, 127.62, 66.59, 53.72, 45.71, 27.98, 21.95; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{19}H_{23}NO_2$ $[M+H]^+$ 298.1802, found 298.1803.

2-甲基-1-(4-甲基苯基)-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5c**): 产率 65%, 无色油状液体. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38~7.32 (m, 5H), 7.04~6.93 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.28 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 137.46, 136.39, 135.19, 130.96, 129.27, 129.08, 128.74, 128.61, 66.59, 53.76, 45.40, 27.90, 21.60; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{19}H_{23}NO_2$ $[M+H]^+$ 298.1802, found 298.1797.

2-甲基-1-(2-氯苯基)-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5d**): 产率 74%, 无色油状液体. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39~7.36 (m, 5H), 7.17~7.14 (m, 2H), 6.97~6.94 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 1.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 136.86, 136.40, 132.33, 131.87, 131.81, 128.69, 128.44, 128.39, 128.31, 128.20, 66.24, 53.22, 44.21, 27.54, 27.20; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{18}H_{21}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 318.1255, found 318.1256.

2-甲基-1-(3-氯苯基)-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5e**): 产率 66%, 无色油状液体. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.33~7.32 (m, 5H), 7.24~6.91 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.97 (s, 2H), 1.30 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 140.57, 137.34, 134.41, 131.11, 130.07, 129.86, 129.32, 129.25, 128.87, 128.80, 127.49, 127.19, 66.68, 53.76, 45.06, 28.14; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{18}H_{21}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 318.1255, found 318.1251.

2-甲基-1-(4-氯苯基)-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5f**): 产率 73%, 无色油状液体. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39~7.36 (m, 5H), 7.17~7.14 (m, 2H), 6.97~6.94

(m, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 136.39, 132.33, 131.87, 131.81, 128.69, 128.44, 128.39, 128.31, 128.20, 66.24, 53.22, 44.21, 27.54; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1255, found 318.1248.

2-甲基-1-(2-氟苯基)-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5g**): 产率 65%, 淡黄色油状液体. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.29 (m, 5H), 7.22~7.03 (m, 1H), 7.02~6.94 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.04 (s, 2H), 1.31 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 163.77, 155.41, 133.48, 133.52, 129.19, 128.91, 128.86, 128.80, 128.74, 125.54, 124.40, 115.99, 115.68, 66.72, 54.34, 38.73, 27.88; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1551, found 302.1551.

2-甲基-1-(4-氟苯基)-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5h**): 产率 71%, 无色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~6.99 (m, 9H), 5.09 (s, 2H), 3.03 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J=10.9$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=10.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 137.17, 136.17, 131.42, 130.45, 128.50, 128.16, 128.05, 126.37, 125.41, 65.90, 54.30, 27.36, 20.25; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.1621, found 320.1618.

2-甲基-1-(4-甲氧基苯基)-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5i**): 产率 59%, 无色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.41 (m, 5H), 7.02~7.00 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.80~6.77 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 1.31 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.19, 154.80, 136.93, 131.44, 129.85, 128.55, 128.27, 128.09, 113.42, 66.01, 55.20, 53.27, 44.28, 27.32; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.1751, found 314.1747.

2-甲基-1-萘基-2-丙基-氨基甲酸苄基酯(**5j**): 产率 70%, 无色液体. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.81~7.71 (m, 2H), 7.45~7.21 (m, 10H), 5.10 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 137.45, 135.03, 134.54, 133.93, 129.69, 129.34, 129.22, 128.88, 128.77, 127.87, 126.36, 126.01, 125.76, 125.44, 41.00, 28.57; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 356.1621, found 356.1619.

3.2.4 2-甲基-1-取代苯基-2-丙胺(**1**)的合成

取化合物 **5** (3.6 mmol)于 50 mL 单口烧瓶中, 加入 MeOH (20 mL)溶解, 再加入 10% Pd/C (220 mg), 接着在氢气环境下, 室温搅拌过夜, TLC 检测反应完成. 滤除催化剂后, 浓缩滤液, 粗产物经过柱层析纯化[V (二氯

甲烷): V (甲醇)=30:1]得化合物 **1**

2-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-丙胺(**1a**): 产率 57%, 无色液体. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.23~7.13 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.05 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 130.36, 129.58, 125.35, 124.38, 76.50, 76.08, 75.66, 50.47, 45.50, 29.46, 19.54; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164.1434, found 164.1434.

2-甲基-1-(3-甲基苯基)-2-丙胺(**1b**): 产率 63%, 无色液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20~6.97 (m, 4H), 2.64 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.13 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.87, 138.16, 131.92, 128.54, 128.16, 127.67, 51.50, 50.83, 30.85, 22.08; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164.1434, found 164.1434.

2-甲基-1-(4-甲基苯基)-2-丙胺(**1c**): 产率 68%, 无色液体. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.12~7.05 (m, 4H), 2.61 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.08 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.65, 135.23, 130.26, 128.62, 50.59, 49.92, 30.22, 20.94; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164.1434, found 164.1434.

2-甲基-1-(2-氯苯基)-2-丙胺(**1d**): 产率 75%, 淡黄色固体. m.p. 193~194 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34~7.27 (m, 3H), 7.25~7.23 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 1.45 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 134.93, 130.80, 128.59, 127.38, 55.97, 46.29, 25.21; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184.0888, 186.0858; found 184.0889, 186.0861.

2-甲基-1-(3-氯苯基)-2-丙胺(**1e**): 产率 75%, 淡黄色固体. m.p. 195~197 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.24 (m, 5H), 3.09 (s, 2H), 1.45 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.25, 131.16, 128.98, 127.79, 56.27, 46.75, 25.63; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184.0888, found 184.0887.

2-甲基-1-(4-氯苯基)-2-丙胺(**1f**): 产率 63%, 淡黄色固体. m.p. 199~200 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.28 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 3.09 (s, 2H), 1.46 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 134.93, 130.80, 128.59, 127.38, 55.92, 46.31, 25.21; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184.0891, 186.0858; found 184.0887, 186.0858.

2-甲基-1-(2-氟苯基)-2-丙胺(**1g**): 产率 48%, 淡黄色透明液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.24~7.02 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.38, 133.43, 128.83, 126.17,

124.31, 116.13, 51.33, 44.27, 30.78; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{10}H_{15}FN$ $[M+H]^+$ 168.1183, found 168.1187.

2-甲基-1-(4-氟苯基)-2-丙胺(**1h**): 产率 65%, 淡黄色透明液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.16~7.12 (m, 2H), 7.00~6.96 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.11 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.91, 160.49, 134.09, 134.05, 131.81, 131.73, 114.89, 114.68, 50.06, 30.18; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{10}H_{15}FN$ $[M+H]^+$ 168.1186, found 168.1187.

2-甲基-1-(4-甲氧基苯基)-2-丙胺(**1i**): 产率 92%, 无色液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.11~7.09 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.85~6.83 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.10 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.24, 131.42, 130.59, 113.48, 55.28, 50.21, 50.12, 30.31; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{11}H_{18}NO$ $[M+H]^+$ 180.1383, found 180.1379.

2-甲基-1-萘基-2-丙胺(**1j**): 产率 84%, 无色液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50~7.40 (m, 3H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 1.18 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 135.03, 134.02, 133.19, 129.01, 128.75, 127.16, 125.62, 125.38, 125.14, 125.08, 51.30, 46.11, 31.17; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{14}H_{18}N$ $[M+H]^+$ 200.1434, found 200.1438.

3.2.5 3,3'-(1,3-亚苯基)-双(2,2-二甲基丙腈)(**7**)的合成

在氮气保护下, 取二异丙胺(3.0 g, 29.6 mmol, 2.6 equiv.)溶于四氢呋喃(15 mL)中, 降温至 -78 $^{\circ}C$, 滴加正丁基锂(11.5 mL, 28.8 mmol, 2.5 equiv.). 搅拌 30 min 后, 在此温度下, 将异丁腈(2.5 mL, 28.3 mmol, 2.5 equiv.)逐滴滴加到反应中, 搅拌 1 h, 再加入间二氯苯 **6** (11.4 mmol), 搅拌 1 h 后停止反应. 向混合液加稀盐酸淬灭反应, 用乙酸乙酯(60 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 有机相依次用水(20 mL $\times$ 2)和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥. 粗产物经过柱层析纯化[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=25:1], 得到 **7** (2.23 g, 产率 81%), 白色固体. m.p. $63\sim 65$ $^{\circ}C$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32~7.30 (m, 1H), 7.24~7.18 (m, 3H), 2.82 (s, 4H), 1.36 (s, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 135.78, 132.05, 129.13, 128.35, 124.61, 46.42, 33.50, 26.47; HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{16}H_{20}N_2Na$ $[M+Na]^+$ 263.1519, found 263.1516.

3.2.6 3,3'-(1,3-亚苯基)-双(2,2-二甲基丙酸)(**8**)的合成

取 **7** (9.3 mmol)加到 50 mL 单口烧瓶中, 再加入 KOH (2.6 g, 46.4 mmol, 5.0 equiv.)和乙二醇(20 mL), 在 185 $^{\circ}C$ 下加热回流 12 h. 停止反应后, 向反应液中加入

稀盐酸调节 $pH=1$, 所得混合物用乙酸乙酯(60 mL $\times$ 3)萃取, 有机相依次用水(20 mL $\times$ 2)和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥. 粗产物经过柱层析纯化[V (二氯甲烷): V (甲醇)=150:1]得到 **8** (1.8 g, 产率 74%), 白色固体. m.p. $119\sim 120$ $^{\circ}C$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.18 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.03~6.99 (m, 3H), 2.85 (s, 4H), 1.17 (s, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 185.02, 137.98, 132.41, 129.36, 128.28, 46.57, 44.16, 25.18; HRMS (ESI, negative) calcd for $C_{16}H_{21}O_4$ $[M-H]^-$ 277.1445, found 277.1440.

3.2.7 (1,3-亚苯基)-双(2-甲基丙烷-1,2-二基)二氨基甲酸二甲酯(**9**)的合成

在氮气保护下, 取 **8** (3.6 mmol), 三乙胺(800 mg, 7.9 mmol, 2.2 equiv.)和无水甲苯(30 mL), 加到 50 mL 三口烧瓶中, 然后滴加 DPPA (2.1 g, 7.6 mmol, 2.1 equiv.), 在室温下搅拌 1 h. 将温度升至 90 $^{\circ}C$, 加热回流 2 h 后, 向三口烧瓶中加入 BnOH (1.6 g, 14.4 mmol, 4.0 equiv.), 搅拌回流 24 h. 停止反应后, 将反应液浓缩, 剩余物溶于乙酸乙酯(40 mL), 分别用 5% HCl 溶液、水、饱和碳酸氢钠溶液以及饱和食盐水洗涤. 干燥浓缩后, 粗产物经过柱层析纯化[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=20:1], 得到 **9** (1.58 g, 产率 89%), 无色透明液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37~7.29 (m, 10H), 7.10~7.06 (m, 1H), 6.92~6.90 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.08 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 1.25 (s, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 141.53, 138.00, 133.46, 130.13, 129.19, 128.91, 128.75, 128.27, 127.63, 127.00, 65.95, 53.82, 27.95; HRMS (ESI, positive) calcd. for $C_{30}H_{36}N_2O_4Na$ $[M+Na]^+$ 511.2567, found 511.2563.

3.2.8 1,1'-(1,3-亚苯基)-双(2-甲基丙-2-胺)(**10**)的合成

称取 **9** (3.27 mmol)于 50 mL 单口烧瓶中, 加入 MeOH (20 mL)溶解, 再加入 10% Pd/C (320 mg), 然后在氢气环境和室温下搅拌过夜. 滤除催化剂后, 浓缩滤液, 粗产物经过柱层析纯化[V (二氯甲烷): V (甲醇)=30:1]得到 **10** (320 mg, 产率 45%), 无色液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.28~7.22 (m, 1H), 7.08~7.04 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.67 (s, 4H), 1.14 (s, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 138.33, 133.38, 128.99, 128.23, 51.06, 50.97, 30.48; HRMS (ESI, positive) calcd. for $C_{14}H_{25}N_2$ $[M+H]^+$ 221.2012, found 221.2017.

辅助材料(Supporting Information) 化合物化合物 **3a~3j**, **4a~4j**, **5a~5j**, **1a~1j**, **7~10** 的 1H NMR, ^{13}C NMR 以及 HRMR 数据. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References and note

- [1] Pasternak, A.; Goble, S. D.; Reynalda, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6237.
- [2] Southers, J. A.; Bauman, J. N.; Kalgutkar, A. S. *Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 219.
- [3] Jesudason, C. D.; Trankle, W. G.; Shuker, A. J. *Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 583.
- [4] Czeskis, B. A.; Wheeler, W. J.; Clodfelter, D. K. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 663.
- [5] Tautermann, C. S.; Pautsch, A. *Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 414.
- [6] Hoenke, C.; Bouyssou, T.; Konetzki, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6640.
- [7] Hoenke, C.; Bouyssou, T.; Konetzki, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1410.
- [8] Goldfuss, B.; Denisenko, D.; Kulhanek, J. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 4252.
- [9] Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045.
- [10] Florvall, L.; Fagervall, I.; Ask, A.-L.; Ross, S. B. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2250.
- [11] Wang, J. B.; Sun, X. Q.; Chen, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 634 (in Chinese).
(王江波, 孙小强, 陈新, 有机化学, **2013**, *33*, 634.)
- [12] Ling, P. X.; Fang, S. L.; Yin, X. S.; Chen, K.; Sun, B. Z.; Shi, B. F. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 17503.
- [13] Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Bois, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378.
- [14] Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151.
- [15] Jasys, V. J.; Lombardo, F.; Volkmann, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 466.
- [16] Fleming, F. F.; Ghosh, S.; Steward, O. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2803.
- [17] Jiang, X.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8887.
- [18] Spectral data for the Curtius rearrangement intermediate 2-methyl-1-(2-methylphenyl)-2-propyl isocyanate: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.18~7.17 (m, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 137.34, 135.23, 131.59, 130.73, 127.11, 125.68, 122.84, 59.32, 45.31, 30.65, 20.38; HRMS (ESI, positive) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190.1226, found 190.1306.
- [19] Jung, M. E.; Amico, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7379.

(Zhao, C.)